⑩日本国特許庁(JP)

10 特許出願公開

⑩ 公 開 特 許 公 報 (A) 昭61-93130

@Int_Cl_1 A 61 K 45/02 識別記号

庁内整理番号 7043-4C

❸公開 昭和61年(1986)5月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

母発明の名称

低投与量にてヒトの各種病気を系統的に処置するための γ - インタ フェロン含有剤

> 创特 願 昭60-218143

日の 頤 昭60(1985)10月2日

優先権主張

❷1984年10月 5 日墾西ドイツ(DE)⑩P3436637.7

⑫発 明 者

ヨハン フリードリツ ドイツ連邦共和国、7901 ヒユツテイシャイム、ハムラン

ヒ フオン アイヒボ

ゲン 6番

ルン

和出 頭 ビオフェロン ビオヒ

エミシエ サプスタン

レントシュレール・シュトラーセ 21番

ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム 1、エルビン・

ツエン ゲゼルシヤフ ミツト ベシユレ

ンクテル ハフツング

ウント コムパニー

36代 理 人

弁理士 浜田 治雄

最終頁に続く

岄 211

1. 発明の名称

低投与景にてヒトの各種病気を系統的に 処置するためのァーインタフェロン含有 祀

- 2. 特許請求の範囲
 - (i) 約60kgの体重と1.7mの体表面積とを有 する成人患者に対し日数乃至月数の間隔で投 与するよう、1日投与量として0.1~2,000,000 国際基準単位(I.E.) (約10~200 μg に相当) を投与する、ヒトの病気を系統的に 処置するためのエーインタフェロン含有剤。
- (2) 腫瘍 (充実性腫瘍および態性血液系統疾患) を処置するための特許請求の範囲第1項記載 の薬剤。
- (3) 腫瘍を再発予防するための特許請求の範囲 第1項記載の薬剤。
- (4) 急性ウイルス病を処置するための特許請求 の範囲第1項記載の薬剤。
- (5) 慢性ウイルス病を処置するための特許指求

の範囲第1項記載の薬剤。

- (6) 急性ウイルス病を予防するための特許請求 の範囲第1項記載の薬剤。
- (7) 慢性ウイルス病を予防するための特許請求 の範囲第1項記載の薬剤。
- (8) ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) に起因する | 病気を処置するための特許請求の範囲第1項 記載の薬剤。
- (9) 尖形コンジローマを処置するための特許請 求の範囲第8項記載の薬剤。
- (10) 乾癬症を処置するための特許請求の範囲第 1項記載の薬剤。
- (11) 尋常性乾癬を処置するための特許請求の範 囲第10項記載の薬剤。
- (12) アレルギー症を処置するための特許請求の 範囲第1項記載の薬剤。
- (13) 気管支喘息を処置するための特許請求の範 頭第12項記載の薬剤。
- (14) クローン病を処置するための特許請求の範 四第1項記載の薬剤。

- (16) 疼痛を処置するための特許請求の範囲第 1 項記載の薬剤。
- (17) 腫瘍に起因する疼痛を処置するための特許 耕求の範囲第12項記載の薬剤。
- (18) ヒト細胞によりまたは遺伝子工学法により 産生されるエーインタフェロンを特徴とする 特許讃求の範囲第1項記載の薬剤。
- (19) r-インタフェロンを含有する薬剤と、他のインタフェロンおよび/または白血球により形成されたもしくは遺伝子工学法により産中された他の細胞媒体とを含有することを特徴とする特許研求の範囲第1項記載の薬剤。
- (20) 腫筋、ウイルス病、乾癬、喘息および疼痛 の治療に従来使用されている他の物質をさら に添加したことを特徴とする特許請求の範囲 第1項記載の薬剤。
- (21) 静脈内、筋肉内または皮下の投与形態であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃

 $純の彫、すなわちα-IFN、<math>\beta-IFN$ および τ -IFNに分類される。

これらの使用されている名称は「インタフェロン命名委員会」(ジェー・ウイルセク(1983)によりアルチベス・オブ・バイロロジー、第77 巻、第283 - 285頁に記されている)の最新の提案にしたがっている。上記の主たる基準に加え、アー「FN群を特性化するには、上記他の群のインタフェロンと免疫学的に交差反応せずかつαー「FNおよびβー「FNとは異なりロ||2において生物学的不安定性を示すことに注目することができる。

r - I F N は全体的に白血球を刺載するので 薬剤の分野によれば一般にパフィーコートと呼ばれ、ミトゲン、抗原または特異性抗体により 複雑な過程で、たとえばインタロイキン1

(ILI)、インタロイキン2 (IL2)、コロニー刺戟因子 (CSF)、移動阻止因子

(MIF)、マクロファージ活性因子 (MAF)、 脈瘍壊疽因子 (TNF)、リンホトキシン (LT) 至第17項のいずれかに記載のτ-インタフェロン含有剤。

- (22) ポリペプチド治療の当業者に知られた投与 形態で投与されることを特徴とする特許請求 の範囲第21項記載の薬剤。
- 3. 発明の詳細な説明

(発明の要約)

約60kの体重と1.7 mの体表面額とを有する成人患者に対し日数乃至月数の間隔で投与するよう、1日投与量として0.1~2.000.000 国際基準単位(1. E.) (約10~200μg に相当)を投与するヒトの病気を系統的に処置するためのアーインタフェロン含有剤につき開示する。

本発明は、低投与量にてヒトの各種の病気を 系統的に処置するための r - インタフェロン含 有剤に関するものである。

従来公知の全てのインタフェロンは、その協 造遺伝子のヌクレオチド配列間並びにそのアミ ン酸配列間における同族性に基づいて明確に 3

および機維芽細胞成長因子(FCF)のような多数の他の因子(媒体)と一緒に産生される。これら他の因子はジェー・エー・ゲオルギアデス等により「インタフェロンおよび・の用途」(ピー・イー・ケイムおよびダブリュー・エー・カーター編)、スプリンガー出版(198イ)に記載され、さらにピー・エッチ・ワクスマン、「リンホトキンの生物学」、エス・コーへ、にいる。

リンパ球のサブ群により形成されるような因子を一般にリンホキンと呼ぶ。この群にァー IFNも属し、主としてTーリンパ球により産生される。 rーIFNを産生するTーリンパ球 の合成自身も上記因子の存在により影響を受ける。 さらに、 rーIFNを構造的に産生する Q 在の確立した或いは形質転換された細胞ラインは、エヌ・フジイ等によりジャーナル・イミューノロジー、第130巻、第1683-1686 質に記載され、さらにエー・ツロトニク等によ

りジャーナル・イミューノロジー、第131巻、.

ヒト粗製ァーIFNを得るための好適方法は 次のように記載されている。出発材料としては 保存血のリンパ球リッチな血漿フラクション、 いわゆる「バフィーコート」を使用し、これを 貯蔵すると共に600-800gの慎重な遠心 分離により血漿残渣から分離する。ペレット化 した全白血球を予備加温された媒体中に細胞 5,000,000 個/回の渡度で懸濁させる。この細 **心懸濁物の所定量を、適当な培養容器において、** ミトゲン (たとえばフィトヘマグルチニン) お よびホルボルエステル(たとえばホロボルミリ スチル酢酸 (PMA)) を添加した後に37c にて振遠辺で70時間まで培養する。ァーIFN 含有の培養上澄みを遠心分離により採取し、そ して使用するまで4mにて貯蔵することができ る。一般に、このように得られた生成物はlml ---当り約10.000国際指揮単位 (C.E.E.) のエーIFN を含有する。

>

確なヌクレオチド配列が存在するとしても、宿主御胞により産生される生成物のτーIFN分子は必ずしも天然に産生されるτーIFNと同一でない。「後処理」により特異作用を維持しながらこの変化を得る可能性は、いわゆる蛋白、で変化され、その構造遺伝子を化学的または生化学的な完全合成もしくは変換によって変化させることができる。

ヒト遺伝子を受け入れるための宿主細胞としてはバクテリヤ(たとえばイー・コリ)(たとえばジー・シモンス等によりジィーン、第28 巻、第55-64頁(1984)に記載されている)の他に酵母(たとえばサッカロミセス・セレジー)(たとえばアール・デリンク・アシード・リサーチ、第11 巻、第1819-1837頁(1983)に記載されている)または真核細胞(たとえばエハムスター卵細胞)(たとえばエス・ナショナル・アカデミー・サイエンス・USA、第80

r-1FN含有量は、CPE-還元テストにより適当な標準細胞(たとえば、WISH)において試験ウイルス(たとえば、ネズミのEMC)を用いてナショナル・インスチチュート・オブ・ヘルス(USA)の基準Gg23-901-530にしたがい生成物の抗ウイルス活性として測定される。

r - IFN製剤を得るための他の方法は、ワイ・ケー・イップ等により「感染および免疫」(1981年10月)、第34巻、第131-133頁並びに米国特許第4,376,821号および第4,376,822号さらに第4,460,685号公報に記載されている。

ヒトェーIFN製剤を得るための基本的な他の方法は、ヒトの構造遺伝子を適当なベクターにより異質の宿主細胞中へ導入して行なわれる。これらの組換遺伝子は、構造的に或いは宿主細胞の特異性誘発物質の添加により発現される。

たとえ構造遺伝子において、必然的に誘導されうるアミノ酸配列の合成をもたらすような明

巻、第4654-4658頁(1983) に記載さている) または譲細胞(たとえば、ピー・ダブリュー・グレイ等により、ネイチャー、第295巻、第503-508頁(1982) に記載されている) を使用することができる。

これらの系のいずれかにおいてr-IFNは 培養液 1 ml当り 100,000 I.E.以上の 液度まで 蓄 積し、或いは宿主自身に蓄積してこれを知胞の 蛋白質含有量の 2 5 %まで蓄積させる。

上記方法により得られた r - [FN生成物の 蓄積または精製は、次の方法を単独でまたは組 み合せて用いることにより行なうことができる:

- 1. 調節された多孔質ガラス (CPG) または シリカゲル:
- 2. ゲル巡過 (たとえばA c A 5 4またはセファセルS200) ;
- 3. イオン交換クロマトグラフィー (CM-セファロースまたはホスホセルロースまたは DEA.E-セルロース) ;
- 4. 親和性クロマトグラフィー (ConA-セ

ファロースまたはポリーローセファロースま たは C u ーキレートーセファロース);

- 免疫親和性クロマトグラフィー (抗一rー 「FN-セファロース);
- 6. HPLC(たとえば逆転相材料による)。 対応の方法はワイ・ケー・イップ等、「ヒト r - (免疫) インタフェロンの部分精製および 特性化」、プロシーディング・ナショナル・ア カデミー・サイエンス・USA、第78巻、第 1601~1605頁(1981)或いはディ ー・ノビック等、EMBOジャーナル、第2巻、 第1527~1530頁(1983)、或いは ドイツ特許第3136166 A号公報に記載されている。

適当な組み合せにより、電気泳動的な均一性まで精製することが可能であり、現在これにより得られている最高の特異活性は100,000,000 ~ 200,000,0001.E.である一方、記載された平均値は10,000,000~50,000,0001.E.である。

従来、インタフェロン (α-IFN、β-

IFN、r-IFN) は極めて異なる投与揺および投与法により患者に治療投与されている。 毎週1回もしくは多数回投与される約10,000,000 I.E.までの投与畳は、低投与畳といわれ、また 20,000,000~50,000,000I.E.の投与畳は高投与 畳といわれる。

インタフェロンの治療用途の初期には、適当な生物工学的製造法が存在しなかったため、これらの物質は極く僅かの量しか使用できずしたがって3,000,000 I.E.より少ない投与量は、αーIFNおよびβーIFNにおいて1970年代の中頃以来、またτーIFNについては1~2年前から可能となった。それ以来、系統的処置においては3,000,000 I.E.より少ない投与が一般に耐性および乖性研究並びに薬理学的研究に使用されている。

α-IFNおよびβ-IFNについて、腋腐 およびウイルス病の系統的処置に際し約3,000,000 I.E.までの投与量は有効でないか或いはそれ以

上の投与量が使用されている〔腫瘍:ジェー・ エム・キルクウッドおよびエム・エス・エルン ストッフ、ジャーナル・クリニカル・オンコロ ジー、第2.巻、第336-352頁(1984); エー・ピリアウ、コントロールド・オンコロジ -、 第20巻、第251-269頁(1984); イー・エム・ボンネムおよびアール・ジェー・ スピーゲル、ジャーナル・パイオロジカル・リー スペクティブ・モディフィケーション、第3巻、 第580-598頁(1984);ウイルス病: ティー・シー・メリガン等、N. Engl. J. Med、第298巻、第981-987頁 (1978);イー・ハイデマン等、ドイツチ ェン・メジカル・ウィツセンシャフトリッヒカ イト、第107巻、第695-697頁 (1982);エス・レピン、イスラヘル・ジ ャーナル・メディカル・サイエンス、第19巻、 第955-958頁(1983);エー・ビリ アウ(上記)、エフ・ピー・グリーンベルクお よびエム・ダブリュー・ハーモン、ジェー・エ

ー・アームストロング(ピー・イー・ケイムおよびダブリュー・エー・カーター編)、「インタフェロンおよびその用途」、スプリンガー出版、ベルリン(1984))。局部治療(腱瘍内、腫瘍外、心室内、卵胞内、病巣内、病巣外または鼻孔内投与)においてのみ3,000,000 1. E.未満の投与量が、高投与量(上記文献)の系統的用途とほぼ同様な効果を局部的に示す。

帯状泡疹のような急性ウイルス病の場合、体 重1 kg 当り毎日 500,000 I.E.のα-IFN また はβ-IFN が有効であり、すなわち成人の場合毎日約30,000,000I.E.である〔ティー・シー・メリガン(上記):イー・ハイデマン等、オ ンコロジー、第7巻、第210-212頁 (1984)〕。慢性の活性B型肝炎のような 慢性ウイルス病の場合、一般に3,000,000 ~ 10,000,000I.E.のα-IFN またはβ-IFN を毎日または週に3回投与する〔アール・ミュ ラー等、ツアイトシュリフト・ガストロエンテ ロロジー、第20巻、第105-109頁 (1982);エー・ピリアウ(上記);エス レビン(上記))。

試験管内実験に基づき、ァーΙΓΝはαー IFNまたは8-IFNよりも低い抗ウイルス 活性であると推定される(たとえばエー・ムノ ズ、エル・カラスコ:FEMS・マイクロバイ オロジー・レタース、第21巻、第105-111頁(1984))。これらに基づき、ア -- IFNはウイルス病の系統的治療には従来使 用されていなかった。

従来、服瘍を有する患者は、第1期相段階の 範囲内でのみ処理されていた。したがって、こ れら病気におけるr-1FNの治療効果につい ての報告は得られていない(エス・ヤマザキ、 ジャパニーズ・ジャーナル・メディカル・サイ エンス・バイオロジー、第37巻、第209-2 2 3 頁(1 9 8 4);エス・エー・シャーウ ィン等、ジャーナル・パイオロジカル・リスペ クチブ・モジリケーション、第3巻、第559 ── 0.1 ~ 2,000,000 I.E.、すなわち10~200 - 6 0 7 頁(1 9 8 4) ;ジェー・ユー・グッ

された。このような低投与量で治療された患者 の場合、それより高い投与量で得られた効果と 間様なァーIFNの効果がしばしば確認された。 高投与畳に対するこの極めて低い投与量の利点 は、特に2名の患者において印象的に示され、 τー!FNの治療効果は投与量を高めた患者に おけると同様に出現した(実施例1および2)。

低投与量におけるェーIFNの効果は、たと えば副腎腫(実施例№1~3)、偽粘液腫(実 施例 No. 4)、乳房腫(実施例 No. 5)、免疫細胞 照(実施例Na.6)、黒色腫(実施例Na.7)、ホ ジキン痢(実施例№8)、シュミンケ腫瘍(実 施例 № 9)、滑液肉腫(実施例 № 10)および 膵臓癌(実施例Na.1.1)のような各種の腫瘍に おいて示された。

特に驚異的な効果は、たとえば慢性の活性B 13および14)並びにコンジローマ(実施例 ぬ15)において示された。ァーIFNは、こ れらの病気において僅少の試験管内活性にもか

タマン等、カンサー・リサーチ、第44巻、第 4 1 6 4 - 4 1-7 1頁(1 9 8 4):ニーデル レ等(エッチ・キルシナーおよびエッチ・シエ ンケンス編)、「インタフェロン系の生物学」 (1984)、エルセピール出版、アムステル ダム(1985))。

従来、T-IFNは乾癬、アレルギー症、ク ローン病、筋萎縮性側索硬化症および疼痛には 使用されていない。

▼ - IFNの治療効果に対する幾つかの臨床 試験において、種々の病気を有する患者が処置 された。ァーIFNの最適有効投与量を決定す るため、毎週1回または多数回50,000I.E.~ 100.000.000 I.E.の投与量が系統的に投与され た。これらの研究において避くことに、ァー IFNは $\alpha-IFN$ もしくは $\beta-IFN$ とは異 なり極めて多くの病気に治療上有効でありかつ r - IFNの有効投与量は全ての病気において μ g の範囲の極めて低い投与量であることが示

かわらずα-IFNもしくはβ-IFNと同じ 投与量におけるだけでなく、これら両種のイン タフェロンよりも相当低い投与量においてさえ 治療効果を示した。

同様に、次の病気においてもァーIFNの効 果が示された:喘息(実施例ぬ16)、クロー ン病 (実施例 Ma 1 7) 、筋萎縮性側索硬化症 (実施例 Ma.18) および疼痛 (実施例 Ma.1, 2, 3. 9および10)。

系統的処置につき、天然 r - I F N および組 換ァーIFNは灰のように投与することができ る:1回または数分間、数時間、数日または数 週間にわたる静脈内投与、筋肉内投与および/ または皮下投与。腫瘍内、腫瘍外、病巣内もし くは病巣外の投与においても局部投与と同様に 系統的作用が得られる。全ての投与形態におい て当業者に知られた投与形態を使用することが でき、たとえばマイクロカプセルおよび超微小 カプセル、リボソームおよびプラスタとするこ とができる。毎日100,000 I.E. (すなわち約

 $10\mu_g$) ~ 2,000,000 I.E. (すなわち約 2 0 0 μ_g) の投与母を毎日 1 回投与することができ、或いは多数回に分割投与することができる。数日にわたる投与の場合 0.1 ~ 2.0 × 10^6 I.E. (すなわち約 10 ~ $200\mu_g$) を次のようにして投与することができる:

- (a) 毎日連続して、
- (b) 2~6日間全部
- (c) 1週間1回
- (d) 2~4週間全部
- (f) 病状が悪化した都度。

0.1~2.0×10⁶ I.E.の投与量は体重60 kg および体長170cm (体表面積1.74㎡に相当)の患者に対するものである(ドゥボア・アンド・ドゥボア、Arch.intern.Med、第17巻、第863頁(1916))。したがって、個々の患者については個人当りの投与量は体表面積1元m300.06-1.2×10⁶ I.E.となる。

r-インタフェロン製剤の効果を再めるには、

はUICC(Hrsg.) によりクリニッシェ・オ ンコロジー、スプリンガー出版(1982)に ・記載され、ジェー・フィッシャー(Ilrsg.)に よりポケットブック・オブ・オンコロジー、ア ーバンおよびシュバイツェンベルク(1983) 'に記載され、イー・デ・クレルクによりバイオ ケミカル・ジャーナル、第205巻、第1-13 頁(1982)に記載され、ケー・ジー・ニコ ルソンによりランセット、第2巻、第503~ 506頁、第562-564頁、第617-621頁、第677-682頁、第736-739頁(1984)に記載され、さらにプラ ウンーファルコ等によりデルマトロジー・アン ド・ベネロロジー、第3版、スプリンガー出版、 ベルリン(1984)に記載され、ピー・ニー チェにより疼痛治療の実際、第1~10頁 (1984)に記載され、エッチ・ジェー・セ ンおよびエー・グラウスにより、メドウエルト、 第35卷、第1235~1240頁(1984) およびケー・エム・ホーレーにより N. Engl. J.

次の物質をさらに添加することができる:

- (a) 他のインタフェロンおよび/または白血球により形成されたまたは遺伝工学法で産生された細胞媒体、たとえば「L1. IL2. CSF, MIF. MAF. TNF. LTおよびFGFなどの投与;
- (b) 腫瘍、ウイルス病、乾癬、アレルギー症お よび 疼痛の治療に従来使用されている抗抗 気 たとえばアルキル化剤、フォール酸拮抗抗生 別の 気 免疫治療剤、ピリミジン間族体、カリアウム、抗生 シャナーゼ もしくは シクロオキシゲナーゼ もしくは シクロオキシゲナーゼ もしくは シクロオキシゲナーゼ もしくは シクロオキシゲナーゼ もしく は シクロオキシ がまる 原語 麻酔薬、 復煙剤、 抗リューッカー剤などの 役与。

これに関する詳細な論文およびその他の物質

Med 、第313巻、第84-95頁 (1985) に記載されている。

(c) たとえば臨床腫瘍学、スプリンガー出版 (1982)にUICC(Hrsg.)により記 被されたような放射能物質を照射しまたは導 入することによる放射線治療。

各投与形態の製剤を作成するには、当業者に 知られた助剤、たとえば血清蛋白質(たとえば ヒト血清アルプミン)、緩衝物質(たとえば済 酸塩)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カ リウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合 物、水並びに塩類もしくは電解質、たとえばプロタミン硫酸塩、燐酸ニナトリウム、燐酸ニカ リウム、塩化ナトリウムおよび亜鉛塩が使用される。

実施例 1

患者: ジー・エス、男性、57才、体重91kg、 身長182cm

診断:右側上腕骨における骨転移を有する副腎 服

右腕の強度の疼痛および減少した運動性

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法: 筋肉内

治療法:2週間にわたり毎週4回100μgを 投与し、次いで投与量を200.400. 800および1600μgに増加 次いで4週間にわたり毎週1回2100

μg

...

結果:100μgで1回注射した後、疼痛は明 っかに減少しかつ患者は腕を極めて良好 に運動させることができ、100μgを 8回注射した後に疼痛はもはや認められ なかった。2100μgを1回注射して から4日後、再び上腕部に疼痛が生じた。

実施例 2

出者: ピー・エッチ、男性、51才、体重84 kg、身長182cm

診断:肺転移および骨転移を有する副腎腫。 骨盤領域および腰椎=仙骨領域における 疼痛

> 日 5 0 μ g 投与し、次いで 7 日間にわた り 毎日 1 0 0 μ g を投与し、かつ D F M O を毎日 3 × 4 g 投与した。

結果:7日目に疼痛は減少し、14日目に患者は完全に疼痛がなくなった。12日以降 尋常性乾癬が減退し、治療の終りにはほぼ完全に消滅した。

> 17日間の治療の後、患者が退院する際 皮膚および肝臓転移の部分的減退が認め られた。患者の一般的所見は明らかに改 善された。

実施例 4

出者:エフ・ディー、男性、46才、体重64 kg、身長183cm

診断:腹膜に4個の痿腫を有する腹膜偽粘液腫

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法: 筋肉内

治療法:2週間にわたり毎週4回100μg

結果:100μgを3回注射した後、4個の度

脛のうち2個が消滅した。

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剂

投与法:筋肉内

治療法:2週間にわたり毎週4回100μgを 投与し、その後投与量を200μgまで 地加

結果: 100μgを2回注射した後、疼痛は明らかに減少しかつ100μgを3回注射した後さらに疼痛が減少した。200μgを4回注射した後、疼痛が再び増大した。

実施例3

診断:皮膚,肺および骨の転移を伴う副腎臓, 尋常性乾癬

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤お よびジフルオロメチルオルニチン (DF MO)

投与法: r - インタフェロンは静脈内、 D F M O は経口投与

7.45

治療法:先ずェー【FNを10日間にわたり毎

実施例 5

患者:ケー・グブリュー、男性、59才、体重 73 kg、身長178 cm

診断:拡散性の骨髄および肝臓浸潤並びに過度 の背椎増血を伴なう悪性乳房腫

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法:静脈内

治療法:5週間にわたり毎週5回50 μg

結果:5週間の治療の後、肥大した肝臓の量的 減少および1700E/1から1000 E/1までのアルカリホスファターゼの 減少(正常値は約190E/1である) が認められた。

実施例 6

患者:ユー・エフ、54才

诊断: 進行性多形細胞免疫症

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法: 静脈内

治療法: 4週間にわたり毎週5回50 μg

結果:2週間の治療の後、症状はもはや進行性

でなくなり、さらに2週間の後リンパ節 の膨張が減退した。

実施例7

患者:エッチ・イー、男性

診断: 悪性 黒色腫の 拳大の皮膚転移. 主腫 傷は 外科除去した。

物質:イー・コリからのヒトェーIFN製剤

投与法: 静脈内

治療法:5週間にわたり毎週3~5回100μg

結果:3週間の治療の後、転移は90%減少し、

次いで安定した。

実施例8

患者: ジー・ケー、男性、50才、体盤85 kg、 身長172 cm

診断:ホジキン病、段階Ⅳb,肝臓,肺骨髄お よび腹部リンパ節における転移

物質:ヒト白血球からのヒトァーIFN製剤

投与法: 先ず皮下投与、次いで静脈内投与

治療法:3週間にわたり毎日、0.01×10⁶ の

投与量を1.0 × 1 0 € I.E.まで増加

治療法:毎日50 µ g

結果:14日間の治療後、肋膜浸潤は消失した。

実施例11

患者:エッチ・ケー、男性、体質86kg、身長

181cm

診断:肝蔵転移を伴なう膵臓癌

·物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法:静脈内

治療法:毎日100με

結果:2日目以降、明らかに腫瘍の疼痛が減少

した。患者は強い麻酔剤の必要量が明ら

かに減少した。

実施例12

患者:エム・ケー、女性、39才

診断:慢性の活性B型肝炎

物質:イー・コリからのヒトェーIFN製剤

投与法: 静脈内

治療法:10週間にわたり毎週5回、投与量を

0.05×10⁶ I.E.から2.0×10⁶ I.E.

まで増加させた。

結果:治療の終了時に肝臓転移の明らかな減少 が確認された。さらに、B - 症状が改善

された。

<u>実施例9·</u>

患者:ジー・ピー、男性、61才

診断:肺転移の再発を伴なうシュミンケ腫瘍

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法: 静脈内

治療法:12週間にわたり土曜日を除いて毎日

0.5 × 1 0 ° I.E.

結果:12週間の治療の後、肺転移の再発が遅

延されて部分的治癒が確認された。患者

は臨床から解放された。

<u>実施例10</u>

患者:ピー・シー、女性、36才、体重52kg

診断:肺および肋膜転移並びに肋膜浸潤を伴な

う滑液肉腫,

主腫瘍は脚部切断により除去した。

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法: 静脈内

結果:治療中、DNAPは17422から

5 5 4 6 まで低下した。

実施例13

患者:イー・エス、女性

診断:聴覚障害および顔面麻痺を伴なう耳の帯

状病疹

物質:白血球からのヒトァーIFN製剤

投与法:筋肉内

治療法:5日間にわたり毎日2回0.5×10⁶

I.E.

結果:5日間の治療の後、帯状疱疹はほぼ完全・

に治癒し、かつ神経の機能が正常化され

t.

<u> 実施例14</u>

患者:ティー・エス、男性、51才

診断:餌面麻磨を伴なう耳の帯状疱疹

物質:イー・コリからのヒトェーIFN型剤

投与法:筋肉内

治療法:5日間にわたり毎日2回100μg

結果:5日間の治療の後、帯状疱疹が殆んど治



旅し、かつ神経の機能が正常化された。 ---実施例15

. 患者:エヌ・エヌ、女性、20才

診断:尖形コンジローマ

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

投与法:皮下

治療法:7日間にわたり毎日200μg

結果:治療の終了後3週間以内にコンジローマ

はほぼ完全に消失した。

実施例16

患者:アイー・ケー、女性、56才

診断: 気管支喘息

物質:ヒトr-IFN製剤

投与法:皮下

.....

治療法: 3-日間の間隔でそれぞれ100 μg ブ

つ3回注射

結果:治療の後、患者の喘息が明らかに減少し

た。コルチコステロイドを含む棄剤はも

はや必要でなかった。テオフィリンの投

与は投与量を半分まで減少させた。

没与法: 筋肉内

治療法: 4週間にわたり毎週3回、投与量を

0.1 × 1 0⁶ I.E.から 1 × 1 0⁶ I.E.まで増加。その後、 4 週間にわたり毎週 1

同0.5 × 1 0⁶ I.E..

結果:治療中、上端部の機能が改善された。両手は再び屈山しかつ伸縮させることができ、さらに肘関節の或る程度の伸縮および屈曲ならびに僅かな回転が可能となった。 肩関節は再び僅かに持ち上げることが可能となった。

特許出願人

 \mathbf{t}_{j}

ビオフェロン ビオヒェミシェ サプスタンツェン ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

ウント コムパニー

出願人代理人 弁理士 浜 田 治



実施例 1 7

患者:アイー・ピー、男性、44才、体重57

kg

診断:クローン病

物質:イー・コリからのヒトェーIFN製剤

投与法:筋肉内または静脈内

治療法:8週間にわたり毎週3~4回、投与量

を0.021.E.から0.5 × I 06 1.E.まで増

*I*n .

結果:クローン指数が治療により290から

59まで低下した(クローン指数には、

たとえば大便の回数、腹痛、一般所見;

体重など多くの因子を考慮に入れる。こ

れは点数をもって評価する。点数が高く

なる程、症状は顕著である)。

実施例18

患者:ダブリュー・ダブリュー、男性、61才、

体重 6 5 kg、身長 1 7 5 cm

诊断:筋萎缩性侧索硬化症

物質:イー・コリからのヒトァーIFN製剤

第1頁の続き

翌1984年10月5日39西ドイツ(DE)39P3436638.5 優先権主張

翌1985年6月18日 30 西ドイツ(DE) 30 P3521733.2

〒1985年9月4日孁西ドイツ(DE)→85111184.9

⑫発 明 者 フランツ リンク ドイツ連邦共和国、8403 バッド アツバツハ、アム コ

ーレンシャクト 5番

②発 明 ヨアヒム オ ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム、アドルフ・グレ

ベルト ーベル・シユトラーセ 12番

⑫発. 明 者 ヨゼフ ブルゾスカ ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム、ホッパンベーク

10番